1934
Lane Medical Library

Aus der Universitäts-Frauenklinik, Halle a/S.
(Direktor: Prof. Dr. Nürnberger)

Klinische Verwertbarkeit der Aschheim-Zondek'schen Reaktion. Nachuntersuchungen an der Universitäts-Frauenklinik Halle a/S.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Martin Luther Universität Halle-Wittenberg

Vorgelegt von

Werner Heerhartz

Halle a/S.

Halle 1934.

Buchdruckerei Carl Nieft, Bleicherode am Harz

Referent: Prof. Dr. med. Nürnberger.

Meiner lieben Mutter

Von den zahlreichen biologischen Schwangerschaftsreaktionen (Abderhalden, Lüttge und v. Mertz, Gräfenberg und Munter, Kamnitzer und Joseph, Kottmann Frank, Dienst und Nothmann), die in den letzten 20 Jahren angegeben wurden, um das Bestehen einer frühen Schwangerschaft sicher nachzuweisen oder sicher auszuschließen, haben nur wenige für sich das Recht in Anspruch nehmen können, eine klinische Bedeutung erlangt zu haben. Erst durch die grundlegenden Arbeiten von Aschheim- und Zondek, sind wir heute in die Lage versetzt, eine junge Gravidität, noch bevor die klinischen „sicheren Schwangerschaftszeichen" ausgeprägt sind, mit einer erstaunlichen Sicherheit von fast 100 % zu erkennen und nachzuweisen.

Eine Durchsicht der Literatur über die von Aschheim und Zondek angegebene Reaktion, zeigt uns deutlich, daß sie allen Nachuntersuchungen standgehalten und somit ihre Feuerprobe bestanden hat. Die Methode ist so erfolgreich, daß ihre Anwendung heute unumstritten ist. Biologische Untersuchungsreaktionen, die mit einer an sich fast 100 %igen Genauigkeit arbeiten, sind bisher noch nicht bekannt. Es steht somit die ungeheure Tragweite und Bedeutung dieser Reaktion für Forschung und Klinik wohl einwandfrei fest. Daran kann auch die geringe Fehlerbreite, die der Methode anhaftet und vielleicht immer anhaften wird, nichts ändern.

Es gilt aber gerade bei der überragenden Bedeutung, die heute der Aschheim-Zondek'schen Reaktion zukommt, durch zahlreiche und umfangreiche Nachuntersuchungen in allen Instituten, an denen die Reaktion angestellt wird, die Größe dieser Fehlerquelle immer mehr festzulegen und wenn möglich, auch die Gründe aufzudecken, die diese Fehler bewirken. Es läßt sich gegenwärtig noch nicht entscheiden, ob durch solche Nachuntersuchungen und Feststellungen der Ursachen der Fehler eine weitere Verringerung oder völlige Beseitigung der heute schon kleinen Zahl falscher Ergebnisse ermöglicht wird. Selbst wenn diese Hoffnung sich nicht verwirklichen läßt, so ist es doch wichtig genug, die Fehlergrenze immer genauer zu bestimmen, um sich eine höchstmögliche Sicherheit in der diagnostischen Verwertbarkeit der Aschheim-Zondek'schen Reaktion zu verschaffen.

Aus diesen Erwägungen heraus haben auch wir die gesamten an unserer Klinik angestellten Aschheim-Zondek-Reaktionen einer genauen Durchsicht unterzogen und ihre Erfolge bzw. ihre Fehler überprüft.

Bei der Bewertung der Aschheim-Zondek'schen Reaktion für die klinische Diagnostik müssen wir in Betracht ziehen, daß diese Reaktion heute an den verschiedenen Kliniken und Instituten nicht überall in der gleichen Form zur Durchführung gelangt. In der kurzen Zeit der Jahre, in der die Reaktion zur Anwendung kam, sind nämlich schon manche Änderungen in der praktischen Ausführung vorgeschlagen worden. Es muß also bei einer Nachprüfung immer festgehalten werden, in welcher Form die Methode angestellt wurde. Der statistische Vergleich kann uns dann über Vorzüge und Nachteile der einzelnen Verfahren Aufschluß geben.

Es liegt in der Natur der biologischen Schwangerschaftsreaktion nach Aschheim und Zondek, daß ihre technische Durchführung im Laboratorium einige Schwierigkeiten bereitet und daß bis

zum Erhalt des Ergebnisses eine längere, für den Kliniker manchmal äußerst wertvolle Zeit verstreicht. Der Wunsch, diese Nachteile der Reaktion zu beseitigen, führte zu den oben erwähnten Abänderungen in der praktischen Ausführung der Methode. Um die verschiedenen, in der Literatur angegebenen Modifikationen zu verstehen, müssen wir uns noch einmal in Kürze das grundlegende biologische Prinzip der Aschheim-Zondek-Reaktion klar machen.

Implantiert man einem Tier ein Stückchen Hypophysenvorderlappen — nur dieser ist nach eingehenden Untersuchungen von allen innersekretorischen Drüsen, wie überhaupt von allen Eiweißstoffen wirksam — so treten im Verlauf von 100 Stunden an den Ovarien infantiler weißer Mäuse die Zeichen der sexuellen Frühreife ein: Die Follikel vergrößern sich, es kommt zur Follikelreifung, zum Follikelsprung und zur Corpus luteum-Bildung. Zu dieser Zeit treten als sekundäre Folge dieser Vorgänge in den Ovarien auch an Uterus und Scheide typische Veränderungen auf.

Es muß daher im Hypophysenvorderlappen ein Hormon vorhanden sein, daß die ruhende Ovarialfunktion in Gang bringt. Dieses Hypophysenhormon regt die Follikelreifung an. Der Follikel wächst, reift und springt, die Eier treten in die Tube aus. Unter der Wirkung des Vorderlappenhormons entsteht im reifenden Follikel das Sexualhormon (Follikulin), das seinerseits die Brust des Tieres auslöst: Vergrößerung und Sekretbildung im Uterus, Schollenstadium im Scheidensekret. (Test nach Allen-Doisy). Das sekundär entstandene Follikelhormon wirkt allein auf Uterus und Scheide der weißen Maus, jedoch nicht auf deren Ovarien.

Die geschilderte Wirkung des Hypophysenvorderlappen-Sexualhormons wurde von den Autoren Aschheim und Zondek als Hypophysenvorderlappenreaktion I (H.V.R.I.) bezeichnet. (H.V.R.I = Follikelreifung — Ovulation — Brunst).

Die Wirkung des Hypophysenvorderlappen-Sexualhormons geht aber, wie uns Aschheim und Zondek zeigten, weiter.

Durch die starke Hyperämie des Ovariums kommt es zu Massenblutungen in vergrößerte Follikel. Makroskopisch sind diese Blutungen schon als scharf umschriebene, blaurote bis blauschwarze, stecknadelkopfgroße Erhebungen zu sehen (H.V.R. II = Blutpunkte — Massenblutungen in die vergrößerten Follikel).

Die Theka- und Granulosazellen verwandeln sich unter der Wirkung des Vorderlappenhormons in Luteinzellen um. Dabei kommt es häufig zur Bildung von vaskularisierten Corpora lutea mit eingeschlossenem Ei (Corpora lutea atretica) (H.V.R. III = Luteinisierung — Bildung von Corpora lutea atretica).

Das Hypophysenvorderlappenhormon wird schon normalerweise in geringen Mengen im Urin ausgeschieden. Aschheim und Zondek fanden nun, daß die Bildung und Ausscheidung dieses Hormons in der Schwangerschaft nicht nur außerordentlich vermehrt ist, sondern daß es gerade in den frühesten Schwangerschaftstagen, d. h. mit Beginn der Eieinnistung zu einer enormen und überstürzten Ausschüttung von Hypophysenvorderlappenhormon kommt. Durch Injektion eines passend verarbeiteten Urins können deshalb die gleichen Veränderungen im Ovarium der infantilen weißen Maus im Sinne der H.V.R. I — III hervorgerufen werden, wie bei der Implantation von Hypophysenvorderlappensubstanz.

Es ist also die Ausscheidung desjenigen Stoffes, der die biologische Diagnose der Schwangerschaft hervorruft gerade am größten zur Zeit der Frühschwangerschaft, d. h. zu einer Zeit, in der die anderen klinischen Untersuchungsmethoden auf die ungünstigsten Be-

dingungen treffen. Wenn 0,2 — 0,3 ccm Schwangeren-Urin genügen, um den positiven Ausfall der Reaktion zu bewirken, so zeigt es sich, daß von einer Schwangeren während der Gravidität bei einer durchschnittlichen täglichen Urinmenge von ungefähr 1200 ccm 4000 — 6000 M. E. Hypophysenvorderlappenhormon ausgeschieden werden. Dabei ist eine M.E. nach Aschheim und Zondek diejenige Menge Hypophysenvorderlappenhormon, die genügt, um bei einer juvenilen, weiblichen 6 — 8 g schweren Maus eine positive Reaktion (H.V.R. I — III) auszulösen.

Im Verlaufe vieler Untersuchungen hat es sich gezeigt, daß die vermehrte Bildung von Hypophysenvorderlappenhormon offenbar von dem innigen biologischen Kontakt zwischen fötalem und mütterlichem Gewebe abhängig ist, und daß bei einer gestörten Schwangerschaft, bei der diese Verbindung nicht mehr besteht, die vermehrte Ausscheidung der Hormone im Urin ausbleibt. Und zwar ist, wie zahlreiche Nachuntersuchungen ergeben haben, ungefähr 8 — 12 Tage nach dem Absterben der Frucht oder nach Ausstoßung des Eies ein positiver Ausfall im Sinne der H.V.R. I — III nicht mehr zu erkennen. Es kann uns daher das positive Ergebnis der Hypophysenvorderlappenreaktion z. B. bei klinischer Diagnose einer extrauterinen Schwangerschaft oder eines Abortes einen Hinweis geben, ob die Gravidität noch intakt ist, d. h. der Foet mit dem mütterlichen Organismus noch in Verbindung steht, oder ganz kurze Zeit erst abgestorben ist.

Zondek konnte weiterhin nachweisen, daß eine Follikelreife ohne Blutungen in die Follikel und ohne Luteinisation, also die H.V.R.I, auch hervorgerufen werden kann durch Injektion mit Urin von Patientinnen mit bestimmten Tumoren (benigne sowie maligne), vor allem der Hypophyse und des Uterus. Ferner berichtet Ryll-Nardzewska von einem positiven Ergebnis der H.V.R. I sogar in einem Falle von Nierenkarzinom. Somit konnte der Nachweis der Ausschüttung von Ovarialhormon für die Feststellung einer Schwangerschaft nichts Charakteristisches bieten, weil eben dieses Hormon in bestimmten Fällen auch außerhalb der Gravidität vermehrt ausgeschieden wird. Beweisend für die Diagnose einer Schwangerschaft ist daher nur die Hypophysenvorderlappenreaktion II und III.

Es ist also möglich geworden, durch den Nachweis vermehrter Mengen von Hypophysenvorderlappenhormon im Urin einer Schwangeren eine junge lebende Gravidität schon in den ersten Tagen ihres Bestehens diagnostizieren zu können.

Der biologische Nachweis einer Schwangerschaft geschieht durch subkutane Injektion von Schwangerenurin bei infantilen weißen Mäusen, an deren Ovarien die oben beschriebenen Veränderungen der sexuellen Frühreife beobachtet werden.

Die von Aschheim und Zondek angegebene Originalmethode wird mit 3 — 4 Wochen alten, 6 — 8 g schweren weiblichen Mäusen angestellt. Zu jeder Untersuchung werden 5 infantile Mäuse benötigt, weil das eine oder andere Tier durch den einverleibten Urin sterben kann, vor allem aber, weil nicht alle Tiere gleichmäßig reagieren. (Der Vorschlag Brühl's sich mit nur 2 Tieren zu begnügen, ist darum abzulehnen). Der Harn wird in 6 Portionen, die auf 48 Stunden verteilt werden, wie folgt injiziert:

1. Tag: vormittags 11 — 12 Uhr
   nachmittags etwa 17 Uhr
2. Tag: vormittags 10 Uhr
   nachmittags etwa 13 Uhr

3. Tag: vormittags etwa 10 Uhr
4. Tag: keine Injektion

Am 5. Tage, etwa 3 — 4 Uhr nachmittags, also 100 Stunden nach der 1. Injektion werden die Tiere mit Leuchtgas getötet und ihre Ovarien untersucht.

Der am Morgen gelassene Urin der Patientin wird den infantilen Tieren in verschiedenen Mengen subkutan eingespritzt, um auf diese Weise bei toxischen und daher weniger verträglich wirkenden Harnen mit kleineren und größeren Dosen arbeiten zu können. Es erhalten:

Tier 1) 6 mal 0,2 ccm = 1,2 ccm
Tier 2) 6 mal 0,25 ccm = 1,5 ccm
Tier 3) 6 mal 0,3 ccm = 1,8 ccm
Tier 4) 6 mal 0,3 ccm = 1,8 ccm
Tier 5) 6 mal 0,4 ccm = 2,4 ccm

0,4 ccm Harn stellt nun diejenige Menge dar, die von den Mäusen ohne Schaden vertragen wird. Angaben, ob eine gleichmäßige Verteilung der größten Einzeldosis von 0,4 bei allen 5 Tieren verwandt werden kann, finden sich nicht in der Literatur.

Ein Überblick über die hier in Kürze skizzierte Schwangerschaftsreaktion von Aschheim und Zondek läßt unschwer erkennen in welcher Richtung Schwierigkeiten in der technischen Durchführung und in der Praxis der Diagnosestellung sich ergeben:

1. Vor allem wird das Resultat der Reaktion erst 100 Stunden, d. h. 4 Tage nach Anstellung des Versuches bekannt. Damit geht oft eine für die klinische Diagnostik sehr wertvolle Zeit verloren, eine Zeit, in der der Kliniker unter Umständen schon zum praktischen Handeln gezwungen wird. (Es seien nur an die verschiedenen Blutungen bei fraglicher Gravidität erinnert).

2. Ein anderer Nachteil ist die teilweise große Empfindlichkeit oder schlechte Verträglichkeit der Tiere gegenüber dem Injektionsmaterial, sodaß viele Versuchstiere sterben, ehe noch an ihren Ovarien die typischen und ausschlaggebenden Veränderungen beobachtet werden konnten.

3. In manchen Fällen enthält der Urin, wie eben Aschheim und Zondek bei ihrer Originalmethode schon gefunden haben, für Tiere besonders schwer verträgliche toxische Stoffe. Die Injektion des Harns kann also ganz allgemein immer nur in kleinen Mengen erfolgen.

4. Ein nicht geringer Nachteil besteht ferner darin, daß die Methode an einen Tierbestand gebunden ist, der die Ausführung der Reaktion nur auf Kliniken und Forschungsstätten beschränkt.

Es setzten aus diesen Gründen alsbald Versuche ein, sowohl vonseiten der Erfinder dieser Methode als auch von anderer Seite, diese Nachteile so weit als möglich zu verringern oder gar auszuschalten. Es wurden daher verschiedene Abänderungen an der Originalmethode von Aschheim und Zondek vorgeschlagen. Solche Änderungen an dem ursprünglichen Verfahren lassen sich prinzipiell treffen:

1. Im Ausgangsmaterial (Wahl einer anderen Injektionsflüssigkeit als Urin, z. B. das Blutserum der Schwangeren),
2. in der Art der Einspritzung des Schwangerenharns durch
   a) Änderung in der Qualität des Harns (chemische Verarbeitung des Urins vor seiner Injektion, um die Toxizität desselben zu verringern, oder um eine Abkürzung des Verfahrens herbeizuführen),

b) Änderung in der Qantität (Verwendung größerer Hormonmengen, ebenfalls aus dem Gesichtspunkt heraus, die Ergebnisse schneller zu erzielen),

3. in der Wahl der Tiere (Verwendung größerer und widerstandsfähigerer Nagetiere als Mäuse).

Praktisch haben sich von diesen Änderungsvorschlägen in den klinischen Laboratorien nur Verfahren durchgesetzt, denen unter Nr. 2 und 3 aufgeführte Gesichtspunkte zugrunde liegen.

Von dem Gedanken ausgehend, die Sterblichkeit der Mäuse, die in der Literatur von der Mehrzahl der Nachuntersucher mit rund 10 — 15 % angegeben wird, auf ein Mindestmaß zu beschränken, versuchte Zondek zunächst, die toxischen Substanzen im Urin zu beseitigen und zwar mit Hilfe von Äthyläther. Er empfiehlt aus diesem Grunde folgende Methodik zur Entgiftung:

30 — 40 ccm Frühurin werden, falls die Reaktion alkalisch ist, mit Essigsäure schwach angesäuert und filtriert. Der Urin wird im Scheidetrichter mit der 3 — 4 fachen Menge Narkoseäther 5 Minuten tüchtig geschüttelt. Darauf wird der im Scheidetrichter untenstehende Harn abgelassen. Weiter ist es zweckmäßig, den nach Äther riechenden Harn in einem weiten Gefäß eine Zeitlang an der Luft stehen zu lassen bis der Äther verdampft. Der so verarbeitete Urin wird dann allen 5 infantilen Tieren injiziert und zwar in Mengen von $6 \times 0{,}3$ ccm oder den ersten 3 Tieren $6 \times 0{,}3$ ccm und den beiden letzten $6 \times 0{,}4$ ccm. 100 Stunden nach der 1. Einspritzung werden die Mäuse getötet und die Ovarien untersucht.

Durch dieses Verfahren ist die in der Originalmethode von Aschheim und Zondek angegebene steigende Dosierung von $6 \times 0{,}2$ bis $6 \times 0{,}4$ ccm Urin nicht notwendig, weil mittels Äthers der Harn entgiftet und somit seiner schädlich wirkenden Eigenschaften weitgehend beraubt ist.

Hirsch-Hoffmann empfiehlt dem Harn einige Tropfen einer Ephetoninlösung zuzusetzen und dann im Verlaufe von 24 Stunden 3 mal 0,8 ccm einzuspritzen. 48 — 50 Stunden nach der ersten Injektion ist das Ergebnis an der H.V.R. I — III zu erkennen.

Wiesner gibt an, zu 25 ccm Urin 1 g Sulfosalizylsäure zuzusetzen und ihn mit Natriumbicarbonat zu neutralisieren.

Eine Steigerung in der Wirkung der Hormone und eine bessere Verträglichkeit der Tiere gegenüber dem Injektionsmaterial erzielte Küstner durch Bestrahlung der Mäuse mit Hilfe einer Rotlichtscheibe vor und während des Versuches.

Von diesen Verfahren, die Verträglichkeit der Tiere zu steigern bzw. die Toxizität des Urins herabzusetzen, hat sich wohl die zuerst angeführte Zondek'sche Modifikation am meisten durchgesetzt. Wie eine Durchsicht der Literatur zeigt, gelingt es zwar nicht restlos jeden Harn zu entgiften, doch wird von vielen Autoren in diesem Verfahren ein wesentlicher Fortschritt in der Herabsetzung der Mortalität der Mäuse erblickt.

Von den Modifikationen, den Ablauf der Reaktion zu beschleunigen, nennen wir zunächst solche, denen eine Änderung des Injektionsurins auf chemischem Wege zugrunde liegt:

Zondek gab ein Verfahren an, welches gestattete, die Originalreaktion um 24 Stunden, also um einen vollen Tag abzukürzen. Der biologische Ablauf der Vorderlappenreaktion läßt sich, wie Zondek in seinen Versuchen feststellen konnte, dadurch beschleunigen, daß Glukose dem Harn zugesetzt wird. (Glukose bewirkt einmal eine Beschleunigung des biologischen Ablaufes der Hypophysenvorderlappenreaktion, insbesondere eine Ausbildung der Corpera lutea, also H.V.R. III, zum anderen auch eine Entgiftung des Schwangerenharns). Der

Autor konnte durch diesen Traubenzuckerzusatz zu dem vorher durch Äther entgifteten Urin brauchbare Resultate schon nach 72 Stunden erzielen und nach dieser Zeit die für das Hypophysenvorderlappenhormon charakteristischen Veränderungen an den Ovarien der weißen Maus erkennen. Die Technik dieser beschleunigten Äther-Zucker-Methode weicht von der vorhergehenden nur in sofern ab, als dem mit Äther ausgeschütteltem Harn nach dessen Verdunstung 0,9 g Traubenzucker zugesetzt wird. Da der Harn sowohl durch Äther als auch gleichzeitig durch Zucker entgiftet wird, kann er in erhöhter Menge den Tieren einverleibt werden. Jeder Maus wird darum 6 × 0,5 ccm = 3 ccm Harn innerhalb 48 Stunden subkutan injiziert. 72 Stunden, also 3 Tage nach Ansetzen des Versuches, werden die Tiere getötet und seziert.

Eine von Aschheim und Zondek angegebene Schnellreaktion beruht auf Anwendung einer größeren Harnmenge von 2 — 3 ccm im Verlauf von 36 Stunden. Den Tieren wird in Abständen von je 2 Stunden 5 × 0,2 ccm oder 5 × 0,3 ccm Harn in 2 aufeinanderfolgenden Tagen einverleibt. 48 Stunden nach Versuchsbeginn werden die Mäuse dann getötet. Da es nicht möglich ist, den infantilen Mäusen mehr als 3 ccm Urin im Verlauf von 2 Tagen zu injizieren, versuchte Zondek das Hormon aus größeren Harnmengen zu eliminieren mittels 96 %igen Alkohols durch eine Fällungsschnellreaktion, um auf diese Weise durch große Hormonmengen ein schnelleres Resultat zu erzielen. Jeder von 4 verwandten Mäusen wird 2,4 ccm der Lösung von sechsfacher Konzentration, d. h. das gefällte Hormon aus 14,4 ccm Schwangerenharn eingespritzt und die Ovarien der Tiere nach 51 bzw. 57 Stunden untersucht. Bei diesen Versuchen sind jedoch nur die positiven Ergebnisse, d. h. die Feststellung von Blutpunkten, also H.V.R. II, dagegen nicht die negativen Befunde zu verwerten. Da diese Methode wenig befriedigende Resultate zeitigte, sich außerdem an Genauigkeit mit der Originalmethode nicht messen konnte, fand sie im allgemeinen, so weit wir übersehen können, wenig Anklang.

Man versuchte schließlich, eine Beschleunigung der Reaktion auch auf eine zweite Art als durch chemische Beeinflussung des Injektionsmaterials zu erzielen und zwar durch Verwendung anderer und größerer Versuchstiere. Ist doch zu erwarten, daß bei Wahl größerer Tiere auch größere Mengen von Urin bei der Injektion vertragen werden und damit das Resultat früher zu erhalten ist. Von solchen Versuchen führen wir hier nur folgende an:

Reiprich verwendet statt der infantilen Maus die weibliche Ratte (40 — 50 g). Nach Angaben des Autors ist den Tieren eine Gesamtmenge von 10 — 14 ccm filtrierten Urins zu injizieren und zwar in Portionen von je 2 × 5 — 7 ccm. Es gelingt dann schon 30 Stunden nach Versuchsbeginn, das Ergebnis makroskopisch an einer verstärkten Hyperämie und doppelten bis dreifachen Vergrößerung der Ovarien zu erkennen.

Mehr Beachtung als die Versuche mit der Ratte fanden Verfahren, die das Kaninchen als Injektionstier verwenden. Friedmann, später im Verein mit Lapham haben als erste das geschlechtsreife Kaninchen zur Diagnose der Schwangerschaft aus dem Harn benutzt. Diesen Versuchen liegt die Feststellung zugrunde, daß die Injektion von Urin bei Kaninchen, die ohne Kohabitation keinen spontanen Follikelsprung haben, Ovulation hervorruft, In der Absicht, eine Beschleunigung der Aschheim-Zondek'schen Reaktion zu erzielen, spritzte Friedmann den Harn intravenös und zwar in Mengen von 6 × 4 ccm innerhalb zweier Tage. Nach 48 Stunden zeigten sich an den Ovarien, schon äußerlich, mehrere frische bluthaltige Fol-

likel und mikroskopisch die ersten Umwandlungen der Follikel in Corpora lutea. Friedmann hat dann schon nach 18 Stunden positive Resultate erhalten und fand bei 92 Versuchen keinen Versager.

Eine Reihe von Nachuntersuchern (Aschheim, Brouha, Wiesner, Erhardt, Büttner, Clauberg u. m.) haben dann den Schwangerschaftsnachweis aus dem Harn beim Kaninchen weiter fortgeführt. Sie verwenden meist 5 — 15 ccm Urin, den sie in eine Ohrvene injizieren. Nach 20 bzw. 24 Stunden werden die Tiere getötet und an den Ovarien die typischen Veränderungen abgelesen. Aber auch wenn das Kaninchen als Test in der Aschheim-Zondek'schen Reaktion verwandt wird, wird nicht eine 100 % ige Sicherheit der Ergebnisse erreicht, wie die Literatur wiedergibt, nach der die Fehlergrenze sich auf 1,7 % beläuft. Trotzdem steht der Wert dieser Methode einwandfrei fest, gibt sie uns doch die Möglichkeit, schon 20 — 24 Stunden nach Versuchsbeginn ein Ergebnis zu erhalten, welches mit dem Mäuseversuch nicht zu erzielen ist. Ein geringer Nachteil besteht natürlich in der größeren Kostspieligkeit der Tiere und ihrer Haltung.

Der Vollständigkeit halber möchten wir noch eine andere Modifikation bei der Wahl und Verwendung der Versuchstiere anführen. Bald nach Aschheim- und Zondeks Veröffentlichungen gaben Brouha, Hinglais und Simmonet an, statt der Veränderungen an den Ovarien der weiblichen weißen Maus die Wachstumsreaktion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen bei der männlichen weißen Maus zur hormonalen Schwangerschaftsreaktion zu verwerten. Nach 5 — 10 Tagen wird an der Vergrößerung der Samenbläschen das positive Ergebnis erkannt. Es ist verständlich, daß eine Reaktion, die 5 — 10 Tage dauert, keinen Anspruch auf praktische Verwertung findet, da das Bestreben aller Untersucher darauf hinausgeht, die Zeit der Reaktion möglichst abzukürzen und nicht zu verlängern.

Eine weitere Modifizierung stellen die Versuche von Bourg dar, welcher statt der infantilen Maus je eine infantile männliche und eine infantile weibliche Ratte benutzt. Der Ausfall der Reaktion an den Ovarien des weiblichen Tieres und an den Samenbläschen des männlichen Tieres liefert das Ergebnis.

Erfahrungen mit der Aschheim-Zondek'schen Reaktion an der Univ.-Frauenklinik, Halle.

An der Univ.-Frauenklinik in Halle wurde seit der Einführung der Aschheim-Zondek'schen Reaktion in die klinische Diagnostik in zahlreichen Fällen dieses Verfahren angewandt. Anfänglich gelangten nur die Originalmethode von Aschheim- und Zondek in ihrer ursprünglichen Form zur Durchführung. Später benutzten wir von den oben beschriebenen Modifikationen der Reaktion die Entgiftungsmethode nach Zondek (vergl. S. 9 ff). Seit Ende 1931 gelangt ausschließlich die kombinierte Äther-Traubenzuckermethode nach Zondek (vergl. S. 11 ff) zur Anwendung.

Insgesamt beträgt die Zahl der angestellten Reaktionen — sowohl der Originalmethode und der beiden Modifikationen — 409 Fälle. Eine Nachprüfung aller Fälle konnte aus begreiflichen Gründen nicht erfolgen; denn ein Teil dieses Materials betrifft einmal Patientinnen, die nicht in dauernder klinischer Beobachtung standen, zum anderen aber auch Frauen, die wir überhaupt nicht zu Gesicht bekamen und von denen uns nur der Urin auf Anordnung des behandelnden Arztes zur Diagnose eingesandt wurde. Eine nachträgliche Anfrage durch die Post bei all diesen Frauen erschien uns zu gewagt, vor allem aus

Gründen des § 300 des St. G. B., da durch die Anfrage Angehörige auf eine vielleicht verheimlichte Schwangerschaft aufmerksam gemacht werden konnten. Außerdem durften die zu erwartenden Berichte der Frauen nicht als absolut sichere Angaben gelten. So konnten wir nur den Teil des Materials verwenden, bei dem die Möglichkeit bestand, durch eine absolut sichere Kenntnis des klinischen Verlaufes Erfolge oder Mißerfolge der Aschheim-Zondek'schen Reaktion zu überprüfen und dadurch eine einwandfreie Bewertung der Aschheim-Zondek'schen Reaktion und der verwandten Modifikationen zu erzielen. Alle nachfolgenden aufgeführten Fälle fallen in jenen einwandfrei verwertbaren Teil unseres Materials. Am besten lassen sich unsere Ergebnisse, die wir

I. mit der Originalmethode,
II. mit der Entgiftungsmethode,
III. mit der kombinierten beschleunigten Äther-Zuckermethode

erzielten, in Tabellenform überblicken. Aus dem im allgemeinen Teil dargelegten Gründen gilt für uns Kliniker als Wesentlichstes, wie hoch die Fehlergrenze der einzelnen Verfahren ist. Ein anderer nicht unwesentlicher Punkt in der Bewertung der Methode ist die Frage der Verträglichkeit der Tiere. Deshalb wurden die Tabellen so angelegt, daß aus ihnen die Fehlerzahl im Verhältnis zur Zahl der angestellten Versuche, ferner das Verhältnis der Zahl der Mäusesterblichkeit zur Anzahl der insgesamt verwandten Versuchstiere sofort zu ersehen ist. Der Vergleich der einzelnen Verfahren untereinander mag zeigen, welche Methode klinisch wohl am brauchbarsten ist und ob ein etwa errungener Vorteil einer Beschleunigung der Reaktion mit einem Nachteil höherer Fehler oder höherer Sterblichkeit der Tiere erkauft ist.

Tabelle 1.

Originalmethode nach Aschheim und Zondek.

Angestellte A. Z. R.	Versuche	Fehler	Anzahl d. Mäuse	Sterblichkeit
mit positivem Ausfall	7	0	34 1 Vers. mit 4 Mäusen	3
mit negativem Ausfall	10	0	49 1 × 4 Mäuse	4
Sa.	17	0 = 0 %	83	7 = 8,43 %

Unter den insgesamt 17 Versuchen, die mit der Originalmethode ausgeführt wurden, findet sich kein fehlerhaftes Ergebnis.

Die Sterblichkeit der Mäuse betrug auf die Gesamtzahl die Tiere berechnet 8,43 %. Diese Prozentzahl ist kleiner als die von der Mehrzahl der Nachuntersucher in der Literatur angegebene durchschnittliche Mäusesterblichkeit von 10 — 15 %.

Tabelle 2.

Entgiftungsmethode nach Zondek.

Angestellte A. Z. R.	Versuche	Fehler	Anzahl d. Mäuse	Sterblichkeit
mit positivem Ausfall	46	0	230	25
mit negativem Ausfall	54	1?	270	16
Sa.	100	1 = 1 %	500	41 = 8,20 %

Wir finden bei diesem Verfahren unter insgesamt 100 Versuchen ein fragliches Ergebnis; und zwar handelt es sich um einen Fall bei dem knapp 8 Wochen nach der letzten Regel die Reaktion angestellt wurde. Das Ergebnis war negativ. Da 10 Tage nach Ausfall dieser Reaktion die klinische Untersuchung eine weitere Vergrößerung des Uterus ergab und auch alle anderen klinischen Symptome für eine Schwangerschaft sprachen, wurde nochmals eine Aschheim-Zondek'sche Reaktion angestellt. Diese fiel positiv aus. Leider wurde bei der ersten Reaktion, die „negativ" ausfiel, keine mikroskopische Untersuchung durchgeführt. Wie wir wissen, liefert in manchen Fällen, bei denen der makroskopische Befund „negativ" ist, die histologische Untersuchung doch noch ein positives Ergebnis, vor allen an Serienschnitten der Ovarien, die dann doch noch Blutpunkte oder gelbe Körper erkennen lassen. Es ist also sehr leicht möglich, daß auch in diesem Fall die angestellte Reaktion bei der mikroskopischen Untersuchung ein positives Ergebnis geliefert hätte. Wir können also nicht mit Bestimmtheit diesen Versuch als Fehler werten.

Wir möchten an dieser Stelle erwähnen, daß wir seitdem bei allen fraglichen negativen Ergebnissen der Aschheim-Zondek'schen Reaktion die genaue mikroskopische Untersuchung durchführen.

Durch die Entgiftung des Harns mittels Äthers konnten wir im Vergleich zur Originalmethode eine geringe Herabsetzung in der Mäusesterblichkeit erreichen.

Tabelle 3.

Beschleunigte Äther-Zuckermethode nach Zondek.

Angestellte A. Z. R.	Versuche	Fehler	Anzahl d. Mäuse	Sterblichkeit
mit positivem Ausfall	101	0	503 2 Vers. 2 × 4 Mäuse	19
mit negativem Ausfall	112	0	554 2 × 4 Mäuse 4 männliche Mäuse	33
Sa.	213	0 = 0 %	1057	52 = 4,94 %

Unter den insgesamt 213 Versuchen, die mit dieser Methode ausgeführt wurden, findet sich ebenfalls kein Fehler.

Die Mäusesterblichkeit beträgt in diesem Fall sogar nur 4,94 % der Gesamtzahl der verwandten Tiere.

Wir können also beim Vergleich dieser Methoden sagen, daß die nun seit einigen Jahren ausschließlich von uns verwendete kombinierte Äther-Zuckermethode nach Zondek, die den Vorteil eines beschleunigten Ablaufes der Reaktion in sich birgt und eine Herabsetzung der Sterblichkeit der Mäuse auf die Hälfte durch Entgiftung des Harns bewirken soll, nach dem Ergebnis unserer Nachuntersuchungen ganz ausgezeichnet sich bewährt hat: Denn in keinem Fall lieferte dieses Verfahren ein fehlerhaftes Ergebnis (0 % Fehler) und die Sterblichkeit der Tiere war im Vergleich zur Sterblichkeit, die wir bei Anwendung der Originalmethode und der Entgiftungsmethode hatten, tatsächlich ungefähr um die Hälfte niedriger.

Eine letzte Tabelle (Tabelle Nr. 4) zeigt im Vergleich die Ergebnisse, die andere Autoren bei ihren Nachprüfungen der A.Z.R. hinsichtlich der Fehlerbreite erhielten, mit unsern Resultaten. Wir fassen dabei alle mit unseren 3 Verfahren angestellten Reaktionen zusammen.

Tabelle 4.

Vergleichende Statistik.

Nachuntersucher	Angest. A.Z.R.	Fehler	Richtigkeit
Aschheim	1400	14	99 %
Aschheim	2000	22	98,9 %
Brühl	702	12	98,30 %
Ehrhardt	3000	55	98,17 %
Filler	40		95 %
Frank	350	3	99,15 %
Grisi	61	2,8	97,2 %
Jones	255		97,65 %
Lassen	932	25	97,42 %
Otto	56	0	100 %
Parvey	191	0	100 %
Ryll-Nardzewska	190	1	99,5 %
Shoh	300	1	99,67 %
Stone	105	5	95 %
Wermbter	169	2	98,82 %
Univ.-Frauenkl. Halle	330	1 ?	100% bzw. 99,7%*

Hat die Aschheim-Zondeksche Reaktion in der Diagnosestellung einer Frühschwangerschaft in den letzten 6 Jahren bisher wertvolle Dienste geleistet, so stellt diese Reaktion eine weitere wertvolle Bereicherung der klinischen Untersuchungsmethoden in Fällen von pathologischer Entartung der Plazenta dar. Die vermehrte Ausschüttung von Hypophysenvorderlappenhormon im Urin hat uns in allen bis jetzt aufgeführten Untersuchungen das Vorhandensein von normalen Chorionepithelien im Organismus angezeigt. Doch kann uns weiterhin die hormonale Reaktion von Aschheim und Zondek auch über pathologische Veränderungen des Chorionepithels Aufschluß geben. Sie ermöglicht die Differentialdiagnose zwischen normaler Schwangerschaft und harmloser Molenbildung einerseits und Blasenmole und Chorionepitheliom andererseits. Schon bald nach Bekanntwerden der Aschheim-Zondek'schen Reaktion konnten nämlich Aschheim und Zondek selbst, ferner Ehrhardt, Fels, Roessler und m. nachweisen, daß das Hypophysenvorderlappenhormon in Fällen von Blasenmole und Chorioepitheliom in noch größeren Mengen ausgeschieden wird, als bei einer normalen Schwangerschaft. Die im Urin täglich ausgeschiedene Menge an Hypophysenvorderlappenhormon ist so groß, daß sie das 100- bis 1000fache der Ausscheidung bei einer gewöhnlichen Gravidität überschreiten kann. Ehrhardt fand in einem Fall von Blasenmole 260 000 M. E., in einem anderen sogar 520 000 M. E. pro Liter Frühurin. Er konnte somit schon mit $^1/_{260}$ ccm bzw. $^1/_{520}$ ccm Harn noch einen positiven Ausfall der Reaktion erreichen. Je nach der Höhe des Hormongehaltes, der bei der quantitativen Anstellung der Aschheim-Zondekschen Reaktion bestimmt wird, ist das Vorhandensein einer Blasenmole oder eines Chorionepithelioms auszuschließen, oder als verdächtig anzunehmen, oder als gesichert zu betrachten. Nach Hitschmann tritt ein malignes Chorionepitheliom in jedem 20. Fall von Blasenmole auf. Dabei ist es nach den bisher in der Literatur angegebenen Untersuchungen nicht möglich,

* Hinsichtlich des fraglichen Fehlers und der sich danach berechnenden Prozentzahl der Richtigkeit der Methode verweisen wir auf Seite 18.

die Differentialdiagnose zwischen Blasenmole oder Chorionepitheliom auf hormonalem Wege, d. h. durch Harntitration zu stellen. Wir können heute jedoch schon sagen, daß bei Auslösung der H. V. R. II bzw. III durch 0,02 ccm Frühurin (= 50 000 M. E.) der Verdacht einer pathologischen Plazentarveränderung vorliegt, und daß die Diagnose um so wahrscheinlicher wird, je höher der Hormongehalt des Harnes über 100 000 M. E. pro Liter steigt. „Kann man dieSchwangerschaftsreaktion schon durch 0,005 ccm Harn auslösen (= 200 000 M.E. pro Liter), so ist die Diagnose Blasenmole bzw. Chorionepitheliom als gesichert anzusehen". (Zondek).

Nach Clauberg geht die Hormonausscheidung proportional dem Wachstum einer Blasenmole, während bei einem Chorionepitheliom bereits geringes malignes Zottenmaterial eine ins Pathologische gesteigerte Hormonproduktion hervorruft. Mack und Otto machen die Überproduktion von Hypophysenvorderlappenhormon nur von dem gewucherten Chorionepithelien abhängig. Diese sind nach ihren Angaben nicht nur Speicherungsstellen, sondern selbst Produzenten der Hormone.

Nicht nur der primäre Tumor regt den Hypophysenvorderlappen zu vermehrter Tätigkeit an, auch nach der Exstirpation des Uterus genügt das Bestehen von Metastasen, um die übermäßige Ausscheidung aufrecht zu erhalten. Es ist darum dringend notwendig, bei einer Patientin, deren Uterus wegen Chorionepitheliom entfernt wurde, die Reaktion auf Hypophysenvorderlappenhormon weiter zu kontrollieren, bis ein negatives Resultat alle Bedenken einer Gefahr für Leib oder Leben zerstreut.

Ganz allgemein gilt jetzt nach den neuesten Ergebnissen der Hypophysenvorderlappenschwangerschaftsreaktion die Forderung, bei Verdacht auf Blasenmole oder Chorionepitheliom unter allen Umständen sofort die Harntitration nach Zondek auszuführen (Nürnberger).

Bleibt die Aschheim-Zondek'sche Reaktion noch lange Zeit nach Ausräumung einer Blasenmole positiv, so besteht nach Neumann der Verdacht auf ein Chorionepitheliom. Jedoch kann man etwa bis zu 2 Monaten nach Ausräumung einer Blasenmole eine Reaktion im Sinne einer vermehrten Hormonproduktion erhalten, ohne daß eine maligne Entartung eingetreten ist. Im allgemeinen wird nach vollständiger Ausstoßung einer Blasenmole die Schwangerschaftsreaktion (H.V.R. II oder III) nach etwa 8 — 10 Tagen negativ, ebenso wie bei einer gestörten Schwangerschaft, d. h. bei Lösung des Eies von der Decidua, die positive Reaktion etwa 8 Tage post abortum schwindet.

Zur Ausführung der hormonalen Diagnose einer Blasenmole bzw. eines Chorionepithelioms werden nach Zondek zwei Lösungen von Frühurin hergestellt in 50 bzw. 100facher Verdünnung. Die Tiere erhalten davon folgende Mengen:

Lösung I = Verdünnung 1 : 100.
Tier 1 = 4 × 0,05 und 2 × 0,1 ccm = 250 000 M. E.
Tier 2 = 4 × 0,1 und 2 × 0,05 ccm = 200 000 M. E.
Tier 3 = 6 × 0,1 ccm = 166 660 M. E.
Lösung II = Verdünnung 1 : 50
Tier 4 = 4 × 0,05 und 2 × 0,1 ccm = 125 000 M. E.
Tier 5 = 4 × 0,1 und 2 × 0,05 ccm = 100 000 M. E.
Tier 6 = 6 × 0,1 ccm = 83 300 M. E.
Tier 7 = 5 × 0,1 und 1 × 0,25 ccm = 66 666 M. E.
Tier 8 = 6 × 0,15 ccm = 55 550 M. E.
Tier 9 = 6 × 0,2 ccm = 41 660 M. E.
Tier 10 = 6 × 0,3 ccm = 27 770 M. E.

Bei der verschiedenen Reaktionsfähigkeit der Tiere, darf man sich mit einer Harntitration nicht begnügen, sondern muß die Untersuchung nach einigen Tagen wiederholen.

Die Ergebnisse der quantitativen Anstellung der Aschheim-Zondekschen Reaktion (hormonale Harntitration)

an der Universitäts-Frauenklinik.

Die angeführte Harntitration (quantitative Reaktion) nach Zondek haben wir in 31 Fällen ausgeführt.

I. In 3 Fällen mit der klinischen Diagnose „Blasenmole" fiel die Reaktion positiv aus, d. h. es war eine übermäßige Hormonausschüttung von 100 000 M. E. und mehr nachzuweisen; und zwar genügte im ersten Fall schon eine Injektion von 0,004 ccm Urin, um eine positive Reaktion (H.V.R. II) hervorzurufen. Es bestand also hier eine Ausscheidung von 250 000 M. E. Im zweiten Fall genügte eine Injektion von 0,01 ccm Urin, um eine H.V.R. II hervorzurufen. Die Ausscheidung betrug also 100 000 M. E.
Im dritten Fall genügte eine Injektion von 0,006 ccm Urin, um eine H.V.R. II hervorzurufen. Es bestand somit eine Ausscheidung von 166 660 M. E.
Sämtliche 3 Fälle wurden durch den weiteren klinischen Verlauf bestätigt. 3 mal wurde die Blasenmole in toto ausgestoßen. Die in folgenden Wochen bei diesen Patientinnen angestellten Kontrollversuche fielen sämtlich negativ aus, d. h. es war keine vermehrte Ausschüttung von Hormon mehr nachzuweisen. Damit mußte eine maligne Entartung der Blasenmole ausgeschlossen werden. Die Nachuntersuchungen an den Patientinnen gaben klinisch auch in keinem Fall einen Anhaltspunkt für eine solche maligne Entartung. Hierher gehören auch 3 Fälle, die in unsere Klinik kurz nach Ausstoßung einer Blasenmole eingeliefert wurden. Die in späteren Wochen mehrmals angestellten Kontrollversuche fielen ebenfalls negativ aus. Auch hier war klinisch später keine Bildung von Chorionepitheliom nachzuweisen.

Wir können also sagen, daß die Reaktion in allen Fällen von Blasenmole fehlerlos arbeitete.

II. Die Möglichkeit, die Harntitration beim Chorionepitheliom zu verwerten, war uns nur ein einziges Mal gegeben. Es handelte sich um einen anfangs unklaren Fall schwerster Blutung, bei dem die Vermutung eines Chorionepithelioms nahe lag. Die angestellte Harntitration fiel im obigen Sinne positiv aus; und zwar genügte eine Injektion von 0,004 ccm Urin, um eine positive H.V.R. II hervorzurufen. Es bestand also in diesem Fall eine Ausschüttung von 250 000 M. E. Bei erfolgter Totalexstirpation des Uterus wurde der Primärtumor dann tatsächlich festgestellt. Die histologische Untersuchung des Tumors und die spätere Obduktion der Patientin (Metastasen in Lunge und rechter Niere) erhärteten die Diagnose „Chorionepitheliom."

Die Reaktion erwies sich somit in diesem einen Fall wiederum als richtig.

III. In 24 Fällen mit Verdacht auf Blasenmole haben wir ebenfalls eine quantitative Harntitration angestellt. Die Reaktion verneinte eine Entartung des Chorionepithels. Wie uns in sämtlichen Fällen der klinische Verlauf weiter zeigte, handelte es sich auch tatsächlich nicht um eine Blasenmole oder um ein Chorionepitheliom.

Die Reaktion stand also in allen 24 Fällen im Einklang mit dem klinischen Krankheitsbild.

Literaturverzeichnis.

1. Allen: Americ. jour. of Anat. 1922, 30.
2. Aschheim, S.: Archiv f. Gyn. Bd. 132., Arch. f. Gyn. Bd. 144.
   Aschheim, S.: Zeitschr. f. Geb. u. Gyb. Bd. 94.
   Aschheim, S.: Zentralbl. f. Gyn. 1928, Nr. 10., Zentralbl. f. G. 1929, Nr. 1 u. 14.
   Aschheim, S.: Medizinische Klinik 1926, Nr. 53.
   Aschheim, S.: Amerc. Journ. of Obstr. 1930. Berlin: S. Karger 1933.
3. Aschheim, S. u. Zondek, B.: Klinische Wochenschr. 1926, Nr. 47. 1927, Nr. 6 u. Nr. 28, Kliwo 1928 Nr. 1 u. 18, Nr. 30. u. 31, Kliwo 1930, Nr. 21. Kliwo 1931, Nr. 32.
   Archiv f. Gyn. 1927, Bd. 127 u. Bd. 130.
4. Bourg, R.: Rev. france Gynec. 26 (1931).
5. Brouha, Hinglais, Simmonet: Bul. Acad. med. Paris 1930.
6. Boschetti, M.: Atti Soc. ital. Obstetr. 28.
7. Brühl: Deutsche med. Wochenschr. 1929, 1.
8. Büttner: Klin. Wochenschr. 1931, 2. Zentralbl. f. Gyn. 1932, Nr. 34.
9. Clauberg: Berichte über d. ges. Geb. u. Gyn. Bd. 25, 1934, Zentralbl. f. Gyn. 1932.
10. Duisy: I. Biol. chem. 96, 1930.
11. Erhardt, K.: Med. Klinik 1931, 1. Deutsche med. Wochenschr. 1930, 1 Archiv f. Gyn. Bd. 149. Zentralbl. f. Gyn. 1930.
12. Fels, E.: Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 50. Archiv f. Gyn. Bd. 130 u. 131. Zentralbl. f. Gyn. 1929, 1.
13. Filler, W.: N. Y. Stet. I. Med. 31.
14. Frank, R.: I. Labor. a. clin. med. 17.
15. Friedmann: Peroc. soc. Exp. Biol. and Med. 1929.
16. Friedmann und Lapham: Amer. I. Obstetr. mid. Gyn. 21.
17. Hirsch-Hoffmann: Zentralbl. f. Gyn. 1932, 2. Klin. Wochenschr. 1932.
18. Grisi, A.: Rev. Obstetr. 11 (1929).
19. Hitschmann: Halban-Seitz, Biol. u. Pathol. des Weibes.
19a Lassen: Ugeskr. Laeg. 1930, II.
20. Johnes: Amer. I. clin. Path. I.
21. Küstner, H.: Archiv f. Gyn. 144 (1931). Deutsche med. Wochenschr. 1932, Zentralbl. f. Gyn. 193, Nr. 41.
22. Neumann, H. O.: Archiv f. Gyn. Bd. 147.
23. Nürnberger: Med. Klinik 1931, I, Nr. 10.
24. Otto: Zentralbl. f. Gyn. 1929.
25. Parvey, P.: New Englands I. Med. 203 (1930).
26. Roessler, H.: Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 96, 1929.
27. Ryll-Nardzewska: Ginek. polska 11. (1932).
28. Shoh, H.: Mitt. path. Inst. Niigata H. 19.
29. Stone: South med. I. 23, (1930).
30. Wermbter: Klin. Wochenschr. 1929, 1.
31. Wiesner: Brit. Emd. Journ. 1931.
32. Zondek, B.: Klin. Wochenschr. 1930.
    Zondek, B.: Klin. Wochenschr. 1931.
    Zondek, B.: Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1926, Bd. 94.
    Zondek, B.: Berlin: J. Springer.

Lebenslauf.

Am 24. März 1906 wurde ich, Werner Heerhartz, in Magdeburg als Sohn des Kaufmanns Otto Heerhartz und seiner Ehefrau Helene geb. Prause geboren. Nach Übersiedelung meiner Eltern nach Halle besuchte ich die Mittelschule bis zur VI. Klasse und dann die Städt. Oberrealschule, an der ich Ostern 1926 das Abitur bestand. Ich widmete mich dem Studium der Medizin und verbrachte die Semester nur an der Universität in Halle. Am 25. 10. 1929 bestand ich das ärztliche Vorexamen und am 19. 10. 1932 das ärztliche Staatsexamen. Während meines Medizinalpraktikantenjahres arbeitete ich 4 Monate in der Medizinischen Universitätsklinik und 8 Monate in der Univ.-Frauenklinik in Halle a/S. Seit dem 20. 10. 1933 bin ich als Volontärassistent in der Univ.-Frauenklinik tätig.

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Nürnberger für die gütige Überlassung des Themas und freundliche Anleitung meinen herzlichsten Dank aussprechen.